

Avacopan, inhibitor receptoru pro složku C5a komplementu, může nahradit kortikosteroidy v indukční léčbě pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou

Jayne RW, Bruchfeld AN, Harper L, et al.

Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28:2756–2767.

ANCA-asociovaná vaskulitida (AAV) je stále potenciálně život ohrožující onemocnění, které vyžaduje léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem nebo rituximabem. Pacienti s tímto onemocněním mají v prvním roce léčby ve srovnání se zdravými osobami stejného věku devětkrát vyšší mortalitu, zejména v důsledku infekcí, aktivity vaskulitidy a postižení ledvin.¹ Současná léčba přispívá ke zvýšené mortalitě z více než 50 %. U 15–38 % pacientů s nově diagnostikovanou AAV dojde během pěti let k rozvoji terminálního selhání ledvin. Léčba kortikosteroidy (glukokortikoidy) je spojena se zvýšeným rizikem infekce² a s progresivním orgánovým poškozením.³

Složka C5a komplementu a jeho receptor hrají významnou roli v patogenezi AAV. Anafylatoxin C5a je uvolňován z neutrofilů stimulovaných prozánětlivými cytokiny, např. tumor nekrotizujícím faktorem α (TNF α). Interakce C5a s receptorem pro C5a na myeloidních buňkách je u myši nezbytná pro vývoj anti-MPO pozitivní nekrotizující glomerulonefritidy se srpkou. C5a poté působí prostřednictvím receptoru pro C5a jako chemoatraktant neutrofilů a také aktivuje neutrofil, např. snižuje jejich deformabilitu, čímž snižuje jejich průnik do tkání, na druhé straně ale také aktivuje endotelové buňky, jejich retrakce zvyšuje cévní permeabilitu.^{4,5} Neutrofil stimulované ANCA uvolňují faktory stimulující alternativní cestu aktivace komplementu, které cestou receptoru pro C5a dále stimulují uvolňování dalších cytokinů z neutrofilů.⁵

Cílem randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo snížit přidáním inhibitoru receptoru pro C5a avacopanu v indukční fázi léčby AAV dávku kortikosteroidů nebo kortikosteroidy zcela nahradit, aniž by byla ovlivněna účinnost imunosupresivní léčby. Vzhledem k absenci dat týkajících se bezpečnosti náhrady kortikosteroidů avacopanem byla původním primárním cílovým ukazatelem studie bezpečnost léčby avacopanem.

Studie byla proto realizována ve třech postupných krocích. V první fázi bylo testováno, zda může být u pacientů léčených avacopanem dávka kortikosteroidů snížena. Ve druhé fázi pak bylo testováno, zda mohou být kortikosteroidy avacopanem zcela nahrazeny. Ve třetí fázi byl zvýšen počet zařazených pacientů a byl přidán cílový ukazatel týkající se účinnosti. Dvanáct týdnů léčby avacopanem bylo následováno dvanácti týdny bez léčby.

Zařazení pacienti byli rozděleni podle toho, zda měli nově diagnostikované nebo relabující onemocnění, podle typu ANCA (anti-PR3 a anti-MPO) a podle toho, zda byli léčeni cyklofosfamidem nebo rituximabem. Do první fáze bylo zařazeno 12 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě avacopanem 30 mg dvakrát denně spolu s 20 mg prednisonu nebo k léčbě placebem a 60 mg prednisonu denně. Ve druhé fázi bylo 14 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě 30 mg avacopanu dvakrát denně bez prednisonu nebo k podávání placebo a prednisonu 60 mg denně. Všichni pacienti v první a druhé fázi byli současně léčeni pulsním cyklofosfamidem v dávce 15 mg/kg v týdnech 0, 2, 4, 8 a 12 (s úpravou dávky podle věku, odhadované glomerulární filtrace a počtu bílých krvinek) s následnou léčbou perorálním azathioprinem (vstupní dávka 2 mg/kg). Ve třetí fázi byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě 30 mg avacopanu dvakrát denně a 20 mg prednisonu, 30 mg avacopanu dvakrát denně a k podávání placebo nebo placebo a 60 mg prednisonu. Ve třetí fázi byli pacienti také léčeni současně cyklofosfamidem (stejně jako v první a druhé fázi) nebo rituximabem v dávce čtyřikrát 375 mg/m² v týdenních intervalech.

Výsledkem této poměrně komplikované randomizace tedy byly tři léčebné větve: kontrolní větev pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (vstupně 60 mg denně) a neužívali avacopan; větev se sníženými

dávkami kortikosteroidů (vstupně 20 mg denně se současným podáváním avacopanu) a větev, ve které byl podáván jen avacopan.

Primárním cílovým ukazatelem byl podíl pacientů, kteří dosáhli ve 12. týdnu léčebné odpovědi (pokles Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] o alespoň 50 % proti vstupní hodnotě bez zhoršení v kterémkoliv ze systémů). Pacienti, u kterých bylo nutno zvýšit dávky kortikosteroidů, byli pokládáni za non-respondéry. Sekundárními cílovými ukazateli byly: podíl pacientů s renální odpovědí (zlepšení odhadované glomerulární filtrace vypočtené dle rovnice MDRD [Modification of Diet in Renal Disease], hematurie a proteinurie ve 12. týdnu léčby), podíl pacientů, u nichž došlo k remisi onemocnění (BVAS = 0) a ke změně BVAS, odhadované glomerulární filtrace, albuminurie (poměru albumin/kreatinin), erytrocyturie, poměru MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1)/kreatinin v moči, VDI (vasculitis damage index), SF-36 a dalších ukazatelů kvality života ve srovnání se vstupními parametry.

Ve všech třech větvích bylo podobné zastoupení pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a pacientů, kteří byli anti-PR3 a anti-MPO pozitivní. U tří čtvrtin pacientů šlo o nově diagnostikované onemocnění. Téměř všichni pacienti měli postižení ledvin s průměrnou odhadovanou glomerulární filtrací přibližně 50 ml/min/1,73 m². Pacienti léčení avacopanem měli ale ve srovnání s placebem signifikantně méně často zvýšené vstupní koncentrace kreatininu v séru.

Léčebná odpověď byla doložena u 86 % pacientů léčených avacopanem a redukovanou dávkou kortikosteroidů, u 81 % pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů a u 70 % pacientů užívajících vysokou dávku kortikosteroidů (v kontrolní skupině). Obě skupiny léčené avacopanem dosáhly ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů non-inferiority. Odpověď na avacopan byla konzistentní a nelišila se mezi podskupinami pacientů a hodnocení individuálních dat ukázalo statisticky lepší odpověď v obou skupinách léčených avacopanem ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávku kortikosteroidů ve 4. týdnu léčby ($p = 0,04$) a ve 12. týdnu léčby ($p = 0,09$). Remise (BVAS = 0) již ve 4. týdnu perzistující do 12. týdne se vyskytla u 21 % pacientů léčených avacopanem, ale jen u 5 % pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů ($p = 0,10$ pro všechny pacienty

léčené avacopanem ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávkou kortikosteroidů a $p = 0,04$ pro pacienty léčené avacopanem bez kortikosteroidů ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávkou kortikosteroidů).

Průměrný procentuální pokles BVAS ve 4. týdnu u pacientů léčených avacopanem byl podobný jako pokles BVAS u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů ve 12. týdnu. Vzestup VDI mezi začátkem léčby a 12. týdnem byl u pacientů léčených avacopanem 0,3, resp. 0,2, u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů 0,7 (rozdíl nebyl statisticky významný).

Albuminurie se významně snížila časně v obou skupinách léčených avacopanem a ve 4. týdnu bylo zlepšení statisticky významně výraznější v obou skupinách léčených avacopanem ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů, ve 12. týdnu byl rozdíl významný jen mezi pacienty léčenými avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů a pacienty užívajícími vysokou dávku kortikosteroidů. Odhadovaná glomerulární filtrace a hematurie se mírně zlepšily ve všech třech skupinách. Poměr MCP-1/kreatinin v moči klesl ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů výrazněji u pacientů léčených avacopanem, a to jak ve 4. týdnu, tak ve 12. týdnu.⁶

Pacienti léčení avacopanem měli také lepší kvalitu života než pacienti užívající vysokou dávku kortikosteroidů.

Incidence nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších byla ve všech skupinách srovnatelná. Žádný pacient ve studii nezemřel, závažné nežádoucí účinky se objevily u 17 % pacientů v kontrolní skupině a u 25 % pacientů ve skupinách léčených avacopanem. Statisticky významné rozdíly nebyly zaznamenány ani v (malém) počtu relapsů, ani ve výskytu závažných infekcí, sepse se u žádného pacienta ve studii nevyskytla. Pacienti léčení avacopanem měli nižší výskyt nežádoucích účinků potenciálně souvisejících s léčbou kortikosteroidy (34 % u pacientů léčených avacopanem, 65 % u pacientů užívajících vysokou dávku kortikosteroidů; $p = 0,02$). Rozdíl souvisel zejména s nižší incidencí psychiatrických poruch a nově vzniklého diabetu. Ve skupině pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů (ale nikoliv ve skupině pacientů léčených avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů) byla ve 12. týdnu častější lymfopenie 2. a 3. stupně než u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Vysoké dávky kortikosteroidů jsou pokládány přes jejich dobře dokumentovanou toxicitu více než 50 let za nezbytnou součást indukční léčby AAV. Komentovaná studie ukázala, že inhibice receptoru pro C5a avacopanem může představovat účinnou a bezpečnou alternativu k podávání kortikosteroidů. Avacopan může mít dokonce proti podávání vysokých dávek kortikoste-

roidů z hlediska účinnosti některé další výhody. Léčebná odpověď byla u pacientů léčených avacopanem rychlejší a také došlo k rychlému poklesu albuminurie, která je i u pacientů s AAV negativním prognostickým faktorem.⁷ Avacopan by tak v delším časovém horizontu mohl přispět k lepšímu zachování renální funkce. Perzistence poklesu albuminurie 12 týdnů

po vysazení avacopanu ukazuje, že po vysazení avacopanu nedochází k okamžitému vzestupu proteinurie. Negativním prognostickým faktorem je u AAV i exkrece MCP-1 močí. Vstupní hodnoty poměru MCP-1/kreatinin v moči byly u pacientů s AAV v této studii třikrát až pětkrát vyšší, než je horní limit normy u zdravých osob, a rychlý pokles tohoto parametru u pacientů léčených avacopanem (rychlejší a výraznější než u pacientů léčených kortikosteroidy) může svědčit pro rychlejší ústup zánětu glomerulů i tubulů.

Ve všech třech skupinách pacientů došlo po 12 týdnech ke srovnatelnému zlepšení odhadované glomerulární filtrace a hematurie. Ke zlepšení renální funkce u pacientů léčených avacopanem tedy nebylo nutno podávat vysoké dávky kortikosteroidů. Pacienti s AAV mají často celkové symptomy, jako jsou únava, zvýšená teplota, bolesti hlavy, artralgie a myalgie, které negativně ovlivňují kvalitu života. Léčba avacopanem s nižší dávkou kortikosteroidů nebo bez kortikosteroidů zlepšila kvalitu života pacientů, což by mělo být spojeno i s kratší nebo méně častou pracovní neschopností a s méně častými návštěvami lékařů, a mělo by to tedy vést ke snížení nákladů na péči o tyto pacienty. Avacopan byl v této studii dobře tolerován a jeho užívání bylo spojeno s nižším výskytem nežádoucích účinků souvisejících s podáváním kortikosteroidů, jako jsou nově vzniklý diabetes, psychiatrické poruchy, přírůstek hmotnosti, zlomeniny a katarakty u pacientů léčených avacopanem ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů. Častější výskyt lymfopenie u pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů může souviset s lymfopenizujícím účinkem cyklofosfamidu, který je u pacientů léčených kortikosteroidy maskován vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou počet cirkulujících lymfocytů zvyšovat.

Hlavním omezením komentované studie je malý počet pacientů a krátké trvání studie (které bylo dáno omezeními toxikologickými daty, jež byla v době zahájení studie k dispozici).

Nedostatek bezpečnostních dat byl také důvodem pro postupné zařazování pacientů do větve s avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů a s avacopanem bez kortikosteroidů. Je také třeba zdůraznit, že ve studii byl jen malý počet pacientů léčených rituximabem (rituximab nebyl v době zahájení studie pro AAV registrován). Vzhledem ke krátkému trvání studie byla primárním cílovým ukazatelem odpověď BVAS, a nikoliv remise onemocnění, jak tomu běžně bylo v předchozích studiích u AAV. Podobný primární cílový ukazatel byl ale již v minulosti použit ve studii s deoxyspergualinem.⁸ Vysazování kortikosteroidů bylo v této studii poměrně rychlé, ale konzistentní, např. studie RITUXVAS⁹, a odpovídalo současným doporučením EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), podle kterých má být dávka prednisonu snížena do konce třetího měsíce léčby na 7,5–10 mg denně.¹⁰ Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s avacopanem nebyli do této studie zařazováni pacienti s AAV a těžkým orgánovým poškozením, není tedy jisté, zda je léčba avacopanem účinná i u těchto pacientů.

Výsledky studie CLEAR jsou tedy velmi nadějně a ukazují, že by avacopan mohl být schopen nahradit v indukční fázi léčby AAV vysoké dávky kortikosteroidů. Nejasné zůstává, jak identifikovat mezi pacienty s AAV ty, u nichž je komplement nejvíce aktivován, tedy ty, kteří by mohli mít největší užitek z léčby avacopanem. Není také jasné, zda je avacopan účinný i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí a zda může být použit jako součást udržovací léčby. Problémem jistě také může být nákladová efektivita tohoto nového léčebného postupu.

Na základě příznivých výsledků studie CLEAR byla v letošním roce zahájena s avacopanem studie fáze 3 ADVOCATE, která randomizuje pacienty s AAV a odhadovanou glomerulární filtrací ≥ 15 ml/min/1,73 m². Primárním cílovým ukazatelem je v této studii trvalá remise.

LITERATURA

1. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–1043.
2. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:240–247.
3. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:471–481.
4. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
5. Kettritz R. Vasculitis: a CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:448–450.
6. Tam FW, Sanders JS, George A, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2761–2768.
7. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA(+) vasculitis: A single-center experience. *J Nephrol* 2005;18:35–44.
8. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1125–1130.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.